

Tratamiento de la osteogénesis imperfecta pediátrica con ácido zoledrónico

RESUMEN

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad hereditaria en la cual existe una producción anormal cualitativa y cuantitativa. En 70% de los pacientes es causada por una mutación de uno de los dos genes que codifican las cadenas de colágeno tipo I (COL1A1 y COL1A2); ésta afecta a diferentes tejidos. Se caracteriza por fragilidad del hueso con un espectro clínico variable, con aparición de algunas fracturas hasta deformidades esqueléticas severas. La introducción del tratamiento con bisfosfonatos en la última década ha demostrado una disminución en la cantidad de fracturas, alivio del dolor y ha mejorado la capacidad funcional y la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta, bisfosfonatos, niño, fracturas, dolor.

José Alfredo Espíndola-Corres¹
Óscar Colín-Martínez²
José Antonio Delgado-Pérez³
Agustín Isunza-Ramírez⁴

¹ Médico residente de quinto año de Ortopedia Pediátrica.

² Jefe de servicio de Ortopedia Pediátrica, tutor de trabajo de investigación.

³ Médico adscrito al servicio de Ortopedia Pediátrica.

⁴ Exjefe del servicio de Ortopedia Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salubridad-UNAM.

Treatment of pediatric imperfect osteogenesis with zoledronic acid

ABSTRACT

Imperfect osteogenesis is a hereditary pathology showing abnormal qualitative and quantitative production of collagen. Mutation in one of two genes that encode the chains of collagen type I (COL1A1 and COL1A2) is observed in 70% of patients, affecting different tissues. This disease is characterized by bone fragility with a variable clinical spectrum including few fractures or severe skeletal deformities. The introduction of bisphosphonates treatment in the last decade has demonstrated to decrease fracture rate, relief pain, and improve functional status and quality of life of the patients.

Key words: imperfect osteogenesis, bisphosphonates, child, fractures, pain.

Recibido: 22 de enero, 2015

Aceptado: 15 de abril, 2015

Correspondencia: Dr. José Alfredo Espíndola Corres
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur 3700-C
CP 04530 México, D.F.
Tel. (55) 1084-0900 ext. 1316
orthojaec@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Espíndola-Corres JA, Colín-Martínez O, Delgado-Pérez JA, Isunza-Ramírez A. Tratamiento de la osteogénesis imperfecta pediátrica con ácido zoledrónico. Rev Esp Med Quir 2015;20:178-183.

Antecedentes históricos

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad conocida desde la antigüedad. Fue descrita científicamente por Ekman, en 1788, al observar deformidades óseas en cuatro generaciones de una familia sueca. Desde entonces se han utilizado más de 40 nombres y epónimos. El término de osteogénesis imperfecta fue empleado por primera vez por Vrolik en 1849.

Looser, en 1906, clasifica la osteogénesis imperfecta en las formas “congénita” y “tardía” dependiendo de la severidad de su presentación. La osteogénesis imperfecta congénita se presentaba con múltiples fracturas *in utero* o perinatales mientras que la tardía después del nacimiento. Esta clasificación resulta insuficiente ante la gran heterogeneidad clínica que presenta la enfermedad. En 1979 Sillence y sus colaboradores propusieron una clasificación clínica en cuatro tipos que trata de abarcar el espectro completo de la enfermedad.

Incidencia

La osteogénesis imperfecta es un desorden genético del tejido conectivo. En 70% de los pacientes es causada por una mutación de uno de los dos genes que codifican las cadenas de colágeno tipo I (COL1A1 y COL1A2), localizados en los genes 7 y 17, respectivamente. Su incidencia varía de aproximadamente 1 por cada 10 000 hasta 1 por cada 20 000 nacidos vivos; la incidencia de la osteogénesis grave es alta, 1 por cada 25 000 nacidos vivos, los padres con osteogénesis imperfecta tienen probabilidades de 50% de tener un niño afectado con cada embarazo. Sin embargo las mutaciones *de novo* representan 35% de los niños con osteogénesis¹ (Figura 1).

Herencia

El genotipo es un factor de predicción poco fiable del fenotipo y la gravedad. La clasificación



Figura 1. Varón de 3 meses de edad con múltiples fracturas en proceso de consolidación, deformaciones severas en miembros torácicos y pélvicos, con férulas braquipedales y muslopedálicas.

de Sillence que incluye los tipos I, II, III y IV se basa en las formas de herencia, autosómico dominante (I, II, III) y autosómico recesivo o dominante (IV), datos radiológicos y clínicos; esta clasificación fue ampliada por Glorieux y Rauch (2004) e incluye a los pacientes que tienen un diagnóstico clínico pero son negativos para las mutaciones de colágeno tipo I, éstos serían los tipos V, VI y VII.²

Fisiopatología

La característica común de las diferentes formas de osteogénesis es una fragilidad ósea que causa repetidas fracturas, éstas generan dolor y son una manifestación clínica muy importante. En las formas leves los huesos son estrechos y largos, presentan su primera fractura después del año

de edad; las formas graves pueden presentarse al nacimiento y manifestarse por irritabilidad, llantos prolongados y disminución de la movilidad espontánea, llevando con el tiempo a deformidades graves en las extremidades (Figura 2). Es muy importante realizar una ultrasonografía prenatal que puede diferenciar un feto afectado por las fracturas de uno que no lo está.

Radiográficamente las placas de crecimiento se observan fragmentadas y dispuestas en formas circulares, con forma de "rosetas de maíz"; las lesiones en la columna se deben a fracturas por compresión y resultan en déficit de estatura.

Las manifestaciones extraesqueléticas son la coloración azulada de las escleróticas con una incidencia de 80% en el tipo I, 70% en el tipo III y 60% en el tipo IV, aproximadamente. La pérdida de la audición es progresiva con una prevalencia de entre 5 y 25%. Hay lesiones del cayado de la aorta hasta en 12%, prolapso de la válvula mitral, mayor tendencia al sangrado, elevación del metabolismo basal, problemas renales como hipercalciuria idiopática, además de retraso o detención del desarrollo psicomotor en las formas más graves. Actualmente el diagnóstico se hace por medio de análisis molecular con estudios de polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción, método indirecto de gran importancia donde, a través de una enzima de restricción, se puede detectar el gen mutado.³



Figura 2. Niño de 11 años de edad con osteogénesis tipo IIIA, deformaciones severas en miembros torácicos y pélvicos.

El proceso de remodelación es un fenómeno de superficie y sigue una secuencia biológicamente programada. La activación de los osteoclastos da como resultado la resorción de la matriz ósea desmineralizada y, a su vez, ésta es seguida por la activación de los osteoblastos que sustituyen el hueso reabsorbido. La remodelación ósea es un proceso dinámico, se produce más a nivel del hueso trabecular que a nivel del hueso cortical. La metáfisis de los huesos largos contiene grandes cantidades de hueso trabecular, por lo tanto la evaluación histomorfométrica en el área de la metáfisis representa el proceso de remodelación ósea. Los estudios histomorfométricos confirman que el ácido zoledrónico promueve el incremento del área medular de la metáfisis, así como un aumento importante en el volumen de hueso trabecular de 6.6 a 15.3 mm.⁴

Tratamiento general

Hasta el momento se utilizan férulas u ortesis para aliviar el dolor, evitar consolidaciones viciosas y deformidades angulares producidas por las fracturas. En la actualidad no existe un tratamiento capaz de modificar el curso de la osteogénesis imperfecta porque no puede actuarse directamente sobre la formación del colágeno tipo I. Se han intentado múltiples tratamientos médicos para disminuir la fragilidad ósea y para aumentar la masa ósea como calcitonina, calcio, esteroides anabólicos, hormona de crecimiento, óxido de magnesio y vitamina D sin obtener resultados satisfactorios.^{1,3}

Tratamiento con bisfosfonatos

Los bisfosfonatos se clasifican en dos grandes grupos. Primer grupo: los no nitrogenados; segundo grupo: los nitrogenados, que son los más potentes. Dentro de éstos están el alendronato, pamidronato, residronato y zoledronato (ácido zoledrónico). Estos últimos interfieren con la ruta biosintética del mevalonato y afectan a la actividad celular al interferir con la prenilación

de las proteínas. La prenilación requiere de importantes proteínas de señalización que regulan una gran variedad de procesos celulares para la función de los osteoclastos, incluyendo la morfología celular, el arreglo del citoesqueleto, la membrana ondulada, el tráfico de vesículas y la apoptosis. La reabsorción ósea esta mediada por osteoclastos y su actividad puede ser reducida con el tratamiento sistémico con bisfosfonatos.⁵ En los últimos veinte años se ha investigado el uso de bisfosfonatos en osteogénesis imperfecta. Estos potentes inhibidores de la reabsorción ósea han demostrado un aumento en el contenido mineral óseo y en la densidad ósea con resultados más alentadores comparados con otras terapias (Figura 3). Se han publicado múltiples estudios con el uso de bisfosfonatos en pacientes con osteogénesis imperfecta, especialmente con pamidronato, que han mostrado una reducción en el número de fracturas que sufren los pacientes así como aumento en la densidad ósea. Otros efectos favorables de los bisfosfonatos, demostrados en estudios observacionales, son la disminución del dolor óseo, la mejoría de la capacidad funcional y de la ambulación y

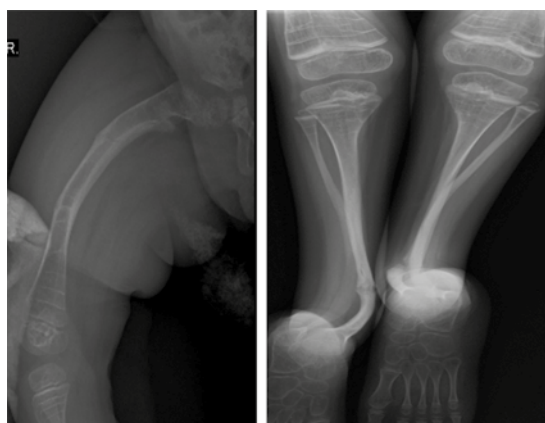


Figura 3. Radiografías de varón de 11 años de edad: líneas de Harris-Park en fémur distal y tibia proximal; se presentan con cada aplicación de los ciclos de ácido zoledrónico.

la disminución en la incidencia de fracturas, entre otras.⁶

En 1998 el doctor Glorieux planteó un protocolo para la administración de pamidronato de manera cíclica y es el parámetro actual para el tratamiento médico de pacientes con osteogénesis imperfecta;⁷ consiste en administrar pamidronato en dosis de 1 mg/kg/día, diluido en 250 mL de solución salina a 0.9%, administrado en 3 horas por 3 días de manera intrahospitalaria, el primer día del primer ciclo se aplican 0.5 mg/kg/día. Se ha empleado por mucho tiempo con muy buena aceptación por los padres y gran satisfacción por parte de los pacientes.

El zoledronato (ácido zoledrónico) es un nuevo bisfosfonato con efectos similares al pamidronato, su ventaja es que un ciclo de tratamiento consiste en una infusión única con duración de 50 minutos que se repite cada 6 meses. La administración intravenosa de ácido zoledrónico en mayores de 2 años de edad es en dosis de 0.05 mg/Kg/dosis, en solución salina de 10 mL a 100 mL según la cantidad de miligramos a diluir. En cada ciclo deben evaluarse estatura, peso, ingesta de vitamina D y calcio. Los exámenes de laboratorio deben consistir en la toma de calcio sérico ionizado antes de la infusión, no debe darse en hipocalcemia ni con una prueba de embarazo positiva. La concentración máxima nunca debe exceder 0.022 mg/mL. Además, Glorieux y su grupo recomendaron no administrar ácido zoledrónico dentro de los 4 meses posteriores a una cirugía ortopédica que involucrara una osteotomía, ya que podría retrasar el proceso de consolidación de la misma.⁹

Complicaciones

Los efectos secundarios de los bisfosfonatos parenterales son los mismos que cuando se administran por vía oral, con alguna excepción. Efectos derivados de la forma de inyección: hasta

18% de los pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos pueden desarrollar flebitis; febrícula transitoria y escalofríos entre 10 y 41%. La perfusión intravenosa de los aminobisfosfonatos se puede asociar con una reacción de fase aguda autolimitada que disminuye con las siguientes dosis. Se puede evitar premedicando al paciente con paracetamol, diluyendo el fármaco en un volumen superior (1 000 mL) o aumentando el tiempo de infusión. Síndrome seudogripal (20%): suele ocurrir en los primeros 2 días después de la inyección, cursa con cefalea, artromialgias y malestar general; suele responder a analgesia convencional. Hipocalcemia (5-17%): puede ocurrir si los bisfosfonatos se administran en dosis altas y habitualmente es asintomática; se puede evitar administrando calcio oral durante 7 a 14 días tras la administración del bisfosfonato parenteral, según edad, peso y condición del paciente.¹⁰

Valoración de la evolución

Radiográficamente, las líneas de Harris-Park (líneas cebra) son el resultado de una detención momentánea del crecimiento y su reanudación posterior con deposición de hueso nuevo que se calcifica posteriormente, éstas reflejarían un desequilibrio temporal del recambio óseo, lo que explicaría su aparición con cada aplicación de ciclos de ácido zoledrónico en estos pacientes¹¹ (Figura 4).

En los niños la absorciometría de fotón dual representó un avance significativo sobre otros métodos para el análisis de la densidad mineral ósea, pero los tiempos de exposición eran relativamente largos. La densitometría ósea con rayos X es un método superior pues, en aproximadamente 30 minutos, pueden ser explorados fémur, espina lumbar y resto del cuerpo disminuyendo la exposición a las radiaciones.¹¹

Se han empleado instrumentos para evaluar la calidad de vida en la población pediátrica tra-

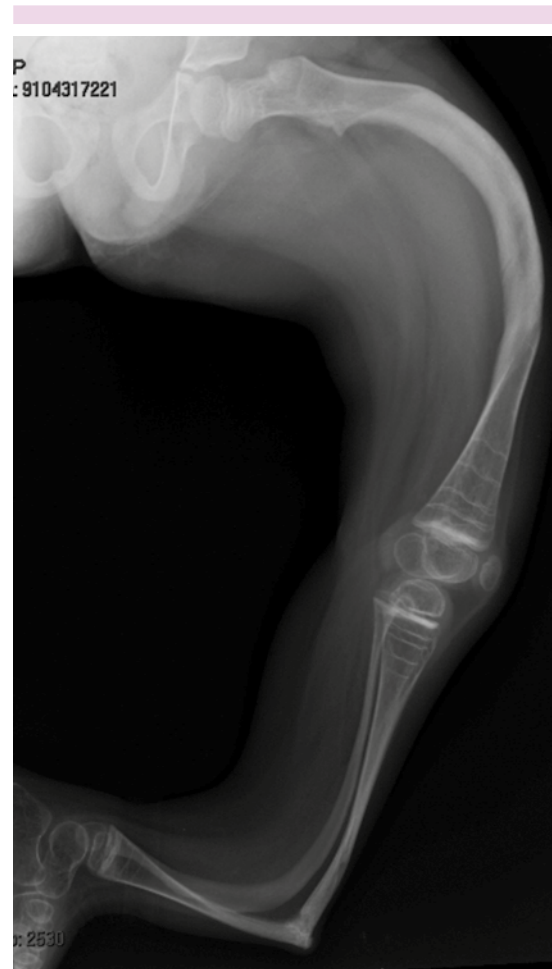


Figura 4. Varón de 12 años de edad con datos de fractura de fémur en tercio proximal y medio, además de deformaciones severas en tibia y peroné; en su cuarto ciclo de ácido zoledrónico indicado por las líneas de Harris-Park (líneas cebra).

tada con bisfosfonatos que se pueden aplicar a pacientes con osteogénesis imperfecta como el *Pediatric evaluation of disability inventory* (PEDI), la escala de Wilson o la escala de funcionalidad de Bleck específica para esta afección: 1) no camina; 2) camina en terapia con muletas; 3) camina en terapia sin muletas; 4) camina en casa con muletas; 5) camina en casa sin muletas; 6) camina en el vecindario con muletas; 7) camina

en el vecindario sin muletas; 8) camina independiente con muletas y 9) camina independiente sin muletas. Los estadios iguales o mayores a 4 se consideran funcionales.¹¹

CONCLUSIÓN

El tratamiento médico actual con bisfosfonatos, en particular con pamidronato y ácido zoledrónico, ha mostrado incremento en la densidad mineral ósea reduciendo el número de fracturas, el dolor, mejorando la función, incluyendo la deambulaci3n, por lo que deben formar parte del tratamiento de la osteogénesis imperfecta; sin olvidar que no tienen efecto en el arqueamiento femoral y tibial y que necesitan una fuerza muscular adecuada para obtener un resultado funcional satisfactorio.¹²

REFERENCIAS

1. Carrie A. P. Remington T. Steiner R. D. Tratamiento con Bisfosfonatos para la osteogenesis Imperfecta. Biblioteca Cochrane Plus, Agosto 2008, Número 4. Numero Cochrane Library CD005088.
2. Ruck J. Dahan-Oliel D. Montpetit K. Rauch F. Fassier F. Fassier – Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *J Child Orthop* 2011;5:217-224.
3. Chiasson R.M. Munns C. Zeitlin L. Enfoque interdisciplinario para el tratamiento de la osteogénesis imperfecta en niños, Hospital Shriners para Niños, Montreal, Quebec, Canadá pag. 14 -21, 2004.
4. Matos MA. Araujo FP. Paixao FB. The effect of zoledronate on bone remodeling during the healing process, *Acta Cirúrgica Brasileira* 2007;22(2):115-119.
5. Matos MA. Tannuri U. Guarniero R. The effect of zoledronate during bone healing, *J Orthopaed Traumatol* 2010;11:7-12.
6. Anurag B. MD, Madhulika, MD. Intravenous Pamidronate Therapy in Osteogenesis Imperfecta Response to Treatment and Factors Influencing Outcome. *J Pediatr Orthop & Volume* 27, Number 2, March 2007.
7. Glorieux FH, Rauch F. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet* 2004;363(9418):1377-85.
8. Glorieux FH. Cyclic administration of pamidronate therapy in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-52.
9. Glorieux H.F., Fassier F., Delayed Osteotomy but Not Fracture Healing in Pediatric Osteogenesis Imperfecta Patients Receiving Pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:1779-1786.
10. Hernández H. J.L. Riancho M. J.A. González M. J. Bisfosfonatos intravenosos. *Med Clin (Barc)* 2005;124(9):348-54.
11. Lozada O. H Solaque. Terapia con bifosfonatos en osteogenesis imperfect, *Rev Col de Ort y Traum*, Vol 23 No 2 junio 2009. 109-114.
12. Astrom E. Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002;86:356-364.